

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

2 473 525

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 80 00566**

(54) Nouvelles oximes dérivées de l'érythromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). G 07 H 17/08; A 61 K 31/335.

(22) Date de dépôt..... 11 janvier 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 29 du 17-7-1981.

(71) Déposant : ROUSSEL-UCLAF, résidant en France.

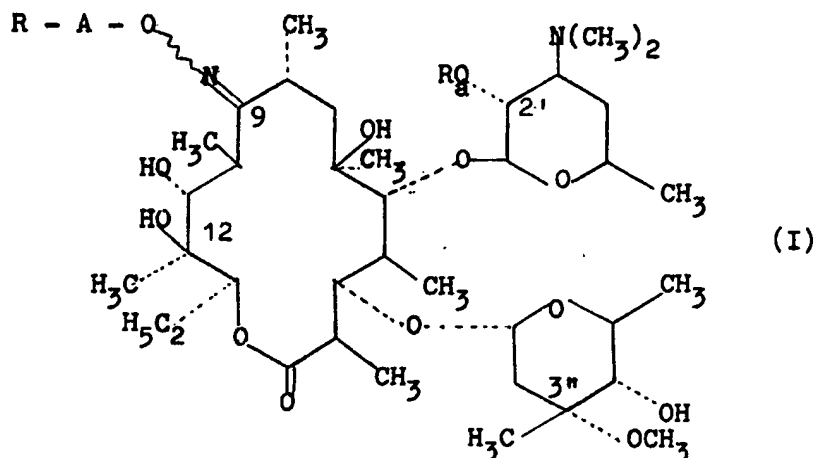
(72) Invention de : Solange Gouin d'Ambrières, André Lutz et Jean-Claude Gasc.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : André Bourgouin,  
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention à la réalisation de laquelle ont participé Mademoiselle GOUIN d'AMBRIERES Solange et Messieurs LUTZ André, GASC Jean-Claude concerne de nouvelles oximes dérivées de l'érythromycine A, leur procédé de pré-  
5 paration et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les produits dérivés de l'érythromycine de formule



dans laquelle A représente un radical alkylène linéaire ou  
10 ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et R représente  
- soit un radical alkyloxy, alkényloxy, alkynloxy ayant au  
plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué,  
- soit un radical alkylthio, alkénylthio, alkynylthio ayant  
au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué,  
15 - soit un radical aryloxy, aralkyloxy éventuellement subs-  
titué,  
- soit un radical arylthio, aralkylthio éventuellement subs-  
titué,

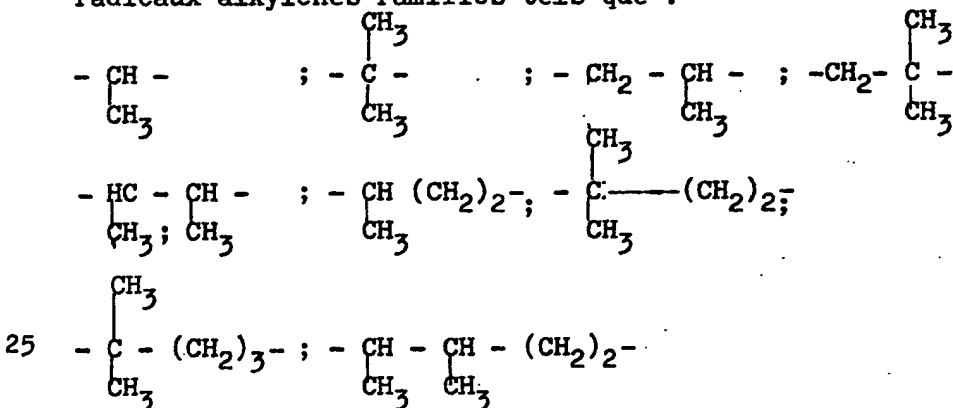
- soit un radical  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$  dans lequel  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  iden-

20 tiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué, ou  $R_1$  et  $R_2$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé ou insaturé,

- soit R représente un groupement ammonium quaternaire éventuellement substitué,
- soit R représente un atome d'halogène,
- soit R représente un groupement 1,2-époxyéthyle éventuellement substitué ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un nucléophile,
- soit R représente un groupement  $-O-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-B$  dans lequel B re-

- présente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy, ou aralkyloxy éventuellement substitué,
- soit R représente un radical carboxyle libre, estérifié ou salifié, un radical nitrile, ou un radical carbamoyle, Ra représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle,
- le trait ondulé signifie que les produits peuvent se trouver sous la forme syn ou anti ou sous la forme d'un mélange syn et anti, ainsi que les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou organiques.

- Parmi les valeurs de A on peut citer les radicaux alkylènes linéaires tels que méthylène, éthylène, triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, hexaméthylène et les radicaux alkylènes ramifiés tels que :



Parmi les valeurs de R on peut citer :

- a) R = alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone; méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, néopentyloxy n-hexyloxy,

sec-hexyloxy, tert-hexyloxy.

- b) R = alkythio; les mêmes valeurs peuvent être reprises en remplaçant l'atome d'oxygène par un atome de soufre : ex méthylthio, éthylthio.
- 5 c) R = alkényloxy ayant au plus 6 atomes de carbone , vinyloxy, 1-propényloxy, allyloxy, 1-butényloxy, 2-butényloxy, 3-butényloxy, 2-méthyl 1-butényloxy, pentényloxy, hexényloxy, 3-méthyl 2-butényloxy,
- d) R = alkénylthio; les mêmes valeurs peuvent être reprises en remplaçant l'oxygène par un soufre,
- 10 e) R = alkynyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, éthynyloxy, propynyloxy, 1-propynyloxy, butynyloxy, pentynyloxy, hexynyloxy,
- f) = De même que précédemment les produits alkénylthio correspondants peuvent être envisagés.
- 15 g) R = aryloxy, phényloxy, thiényloxy, furyloxy, thiazolyloxy, thia-diazolyloxy, oxazolyloxy, tétrazolyloxy, pyrrolyloxy, imidazolyloxy, pyrazolyloxy, isothiazolyloxy, isoxa-zolyloxy, triazolyloxy, thiatriazolyloxy, pyridyloxy,
- 20 ainsi que les groupements condensés suivants : benzothiényloxy, benzofuryloxy, indolyloxy, benzimi-dazolyloxy,
- h) Les groupements arylthio correspondants peuvent bien entendu être utilisés,
- 25 i) R = aralkyloxy, benzyloxy, phényléthyloxy, phénylpropyloxy, thiényl-méthyloxy, thiényléthyloxy, thiénylpropyloxy, furfury-loxy, furyléthyloxy, furylpropyloxy, thiazolylméthy-loxy, thiazolyléthylloxy, tétrazolylméthyloxy, thia-diazolylméthyloxy, thiadiazolyléthylloxy,
- 30 j) Les groupements aralkylthio correspondants peuvent bien entendu être utilisés.

Les groupements que peut représenter R et qui sont indiqués dans les chapitres a) à j) ci-dessus peuvent être, 35 en particulier substitués par un ou plusieurs des radicaux ou atomes suivants : méthyloxy, éthyloxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, sec-butyloxy, tert-butyloxy, vinyloxy, allyloxy, éthynyloxy, propargyloxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropyl-

thio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, vinylthio, allylthio, éthynylthio, propargylthio, fluoro, chloro, bromo, iodo; amino, méthylamino, diméthylamino, diéthylamino, 1-pipéridinyle, et 1-pyridinium, N-morpholino, 1-pyrrolyle, 1-imidazolyle, 1-pyridazinium, 1-pyrimidinium;

Les substituants indiqués dans les chapitres g) à j) peuvent de surcroît être substitués par les radicaux :

méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyloxycarbonyle, éthyloxycarbonyle;

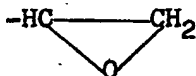
k) le radical  $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$ , que peut représenter R, peut être

un radical amino, méthylamino, diméthylamino, hydroxyéthylamino, dihydroxyéthylamino, 1-pipéridinyle, 1-pyridinium, N-morpholinyle, 1-pyrrolyle, 1-imidazolyle, 1-pyridazinium, 1-pyrimidinium;

l) R peut également représenter un radical triméthylammonium, ainsi que les radicaux hétérocycliques tels que 1-pyridinium cités au paragraphe k);

m) R peut également représenter un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo;

n) R peut représenter un radical 1-2-époxyéthyle

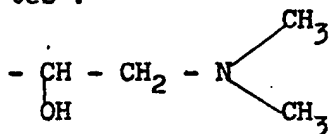


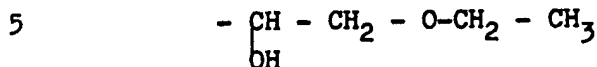
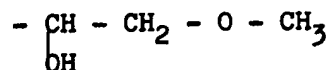
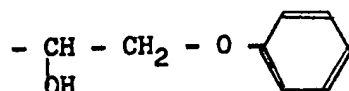
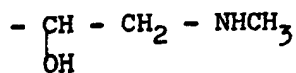
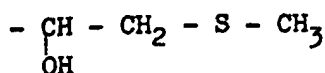
éventuellement substitué tel que  $\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ -CH-C \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \quad CH_3 \end{array}$

ou un radical résultant de l'ouverture de la fonction époxyde par un nucléophile.

Comme exemple de tels radicaux on peut citer les radicaux obtenus par action des amines, des sulfures, des phénates ou des alcoolates.

On obtient alors, par exemple, les structures suivantes :





Les valeurs de B peuvent être choisies dans les valeurs indiquées ci-dessus pour R lorsque R représente un radical alkyloxy, aryloxy, ou aralkyloxy éventuellement substitué.

10 Les valeurs alkyle, aryle, aralkyle éventuellement substituées peuvent être les valeurs correspondantes telles que méthyle, éthyle, propyle ... phényle, benzyle etc.

Comme radicaux carboxyle estérifiés que peut représenter R on peut citer les radicaux alkoxycarbonyle ayant  
15 au plus 7 atomes de carbone tels que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propyloxycarbonyle, isopropyloxycarbonyle, butyloxycarbonyle.

On peut également citer les radicaux alkoxy, alkoxy-carbonyle tels que méthoxyméthoxycarbonyle, isopropyloxymétho-  
20 xycarbonyle, les radicaux alkylthiométhoxycarbonyle tels que méthylthiométhoxycarbonyle, isopropylthiométhoxycarbonyle, les radicaux acyloxyalkoxycarbonyle tel que pivaloyloxyméthoxycarbonyle, acétoxyéthoxycarbonyle.

Parmi les sels formés avec le groupement carboxyle  
25 on peut citer les sels de sodium, potassium, lithium, calcium, magnésium, ammonium ou les sels formés avec les bases organiques aminées telles que la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, le tris (hydroxyméthyl) aminométhane.

Parmi les valeurs de Ra on peut citer en particulier  
30 les radicaux alkanoyle tel que acétyle, propionyle, n-butyryle, isobutyryle, n-valéryle, isovaléryle, pivalyle, acryloyle.

Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maleique, tartrique, méthanesulfonique, 5 benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phosphorique et spécialement les acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

La présente invention concerne plus spécialement 10 les produits tels que définis ci-dessus dans lesquels R représente un groupement alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio, alkynylthio, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants :

- 15 - alkyloxy ou alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone,  
- halogène,

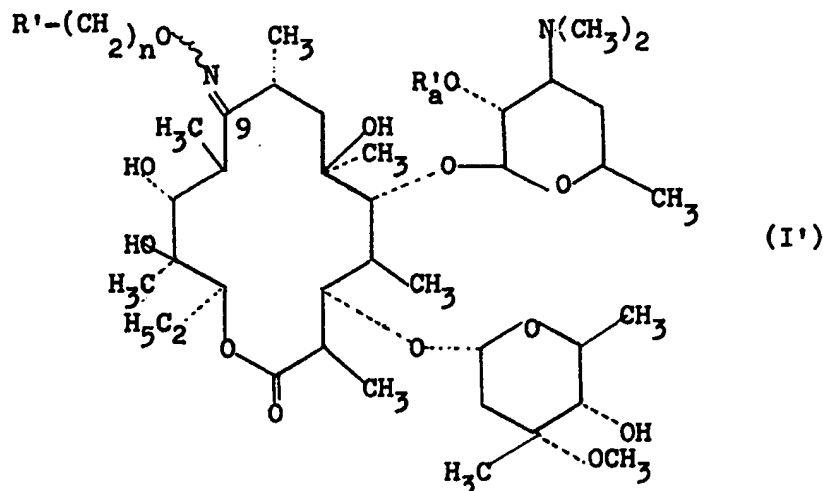
- le groupement - N  $\begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$  dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  ont la

signification indiquée précédemment.

La présente invention concerne plus spécialement 20 les produits tels que définis précédemment et dans lesquels R représente

- soit un radical alkyloxy éventuellement substitué par un radical alkyloxy ou par un radical dialkylamino;  
soit un radical aryloxy ou aralkyloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène;  
25 soit un radical alkylthio ou arylthio éventuellement substitué par un atome d'halogène;  
soit un radical dialkylamino;  
soit un atome d'halogène.

30 La présente invention est plus spécialement dirigée vers les produits de formule (I')



dans laquelle n représente un entier de 1 à 6 et R' représente

- soit un radical alkyloxy ou alkyloxyalkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- soit un radical phényloxy ou benzyloxy éventuellement substitué par un atome de chlore,
- soit un radical dialkylamino;

R'a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkanoylé ayant de 2 à 6 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques; produits de formule (I') correspondant aux produits de formule (I) dans laquelle A représente un radical alkylène saturé  $-(CH_2)_n-$ , R a les valeurs de R' et Ra a les valeurs de R'a et parmi ces

- produits ceux dans lesquels R' représente

- soit un radical  $CH_3 - (CH_2)_{n1} - O -$

dans lequel n1 représente un entier de 0 à 3

- soit un radical

$CH_3 - (CH_2)_{n1} - O - (CH_2)_{n2} - O -$

dans lequel n1 a la signification précédente et n2 représente un entier de 1 à 3

et ceux dans lesquels

- R' représente un radical  $\begin{array}{c} R'_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R'_2 \end{array}$  dans lequel R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub>

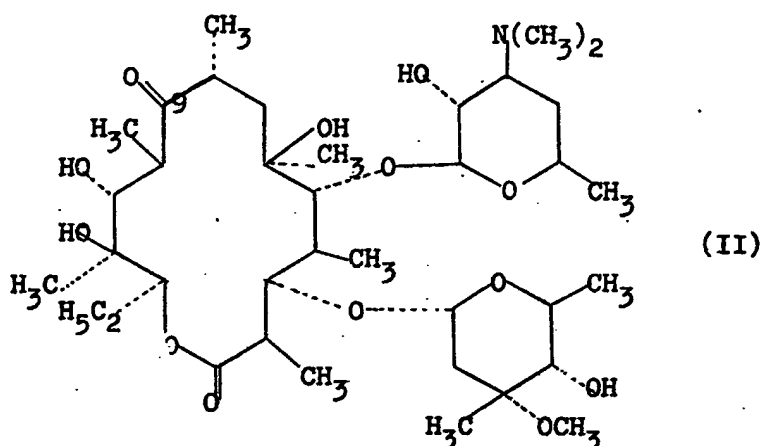
représente un radical alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone.



Parmi les produits décrits en exemples; la deman-  
deresse préfère les produits suivants :

- Le 9-/0/(2-méthoxyéthoxy) méthyl/oxime/ de l'érythromycine,  
ainsi que les sels d'addition de ce produit avec les acides  
5 minéraux ou organiques, et  
le 9-/0-/2-(diméthylamino) éthyl/ oxime/ de l'érythromycine,  
ainsi que les sels d'addition de ce produit avec les acides  
minéraux ou organiques.

- La présente invention a également pour objet un  
10 procédé de préparation des produits de formule (I) telle que  
définie ci-dessus, caractérisé en ce que  
soit l'on traite éventuellement en présence d'une base l'éry-  
thromycine de formule (II)

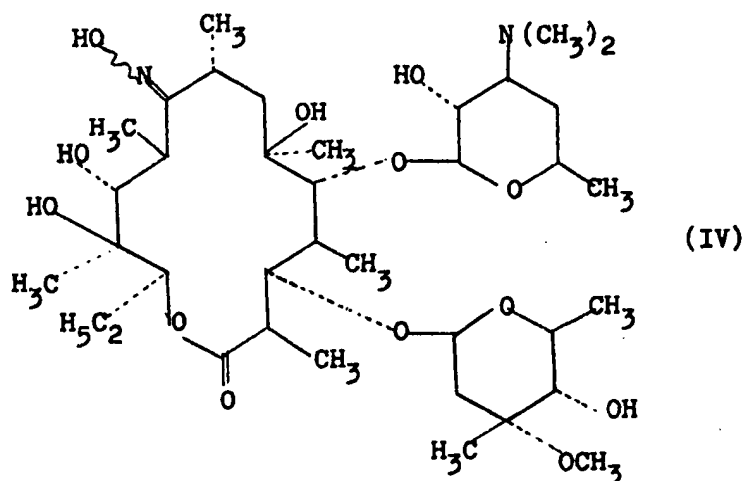


- 15 par un produit de formule



ou par un sel d'acide fort de ce produit pour obtenir un  
produit de formule (I) dans laquelle Ra représente un atome  
d'hydrogène,

- 20 soit l'on traite éventuellement en présence d'une base la  
9-oxime d'érythromycine de formule (IV)



par un produit de formule

Hal - A - R

(V)

pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Ra re-  
 5 présente un atome d'hydrogène, produit que l'on estérifie  
 éventuellement pour obtenir un produit de formule (I) dans  
 laquelle Ra représente un radical acyle, et produit de for-  
 mule (I) que l'on salifie si désiré.

Dans un mode préférentiel d'exécution du procédé  
 10 ci-dessus, le produit de formule (III) est utilisé sous  
 forme de sel en particulier d'halohydrate, de préférence  
 de chlorhydrate ou de bromhydrate.

La réaction est alors effectuée, de préférence,  
 dans un milieu tamponné, par exemple en présence d'un excès  
 15 d'une base organique aminée telle que la triéthylamine ou  
 d'un mélange acide organique - sel alcalin de cet acide  
 tel qu'un mélange acide acétique acétate de sodium.

On peut également opérer en présence de carbonate  
 ou de carbonate acide de sodium ou de potassium ou de car-  
 20 bonate de calcium ou de baryum par exemple.

On opère de préférence dans un solvant alcoolique  
 tel que le méthanol ou l'éthanol et de préférence en milieu  
 anhydre.

La réaction du produit de formule (V) sur le pro-  
 25 duit de formule (IV) est effectuée de préférence, en pré-  
 sence d'une base telle que la triéthylamine ou en présence  
 de carbonate ou de carbonate acide de sodium ou de potassium

ou de carbonate de calcium ou de baryum.

On peut également utiliser un hydrure tel que l'hydrure de sodium.

On opère de préférence dans un solvant polaire tel que l'acétone, le diméthylformamide; le diméthylsulfoxyde ou l'hexaméthylphosphotriamide. On peut cependant utiliser un éther tel que l'éther éthylique, le tétrahydrofuran ou le dioxanne.

Dans les deux cas précédents les réactions peuvent être conduites à des températures comprises entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. La réaction peut être prolongée plusieurs heures voire plusieurs jours pour obtenir une transformation complète.

La salification et l'estérification éventuelles sont effectuées selon les méthodes usuelles.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I) caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II) par un chlorhydrate ou bromhydrate d'un produit de formule (III) et en ce que l'on opère en présence d'une base organique aminée ou d'un carbonate de métal alcalino-terreux, ainsi qu'un procédé caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (IV) par un produit de formule (V) en présence d'une base choisie dans le groupe formé par le carbonate ou le carbonate acide de sodium ou de potassium ou le carbonate de calcium ou de baryum.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram (+) telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grip-pales, bronchopneumonies, suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que

les pneumonies, les bronchites; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie. Les produits de la présente invention sont également actifs contre des infections dues à des germes comme haemophilus influenzae, haemophilus Pertussis, Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment, de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment, de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) et leurs sels, pharmaceutiquement acceptables, formule (I) caractérisée en ce que R représente un groupement alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio, alkynylthio, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants :

- alkyloxy ou alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone
- halogène

- le groupement  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$  dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la signi-

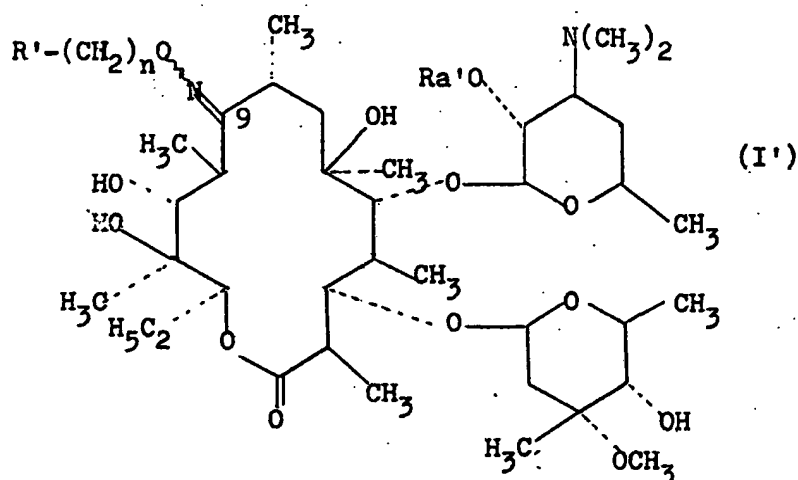
fication indiquée.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) dans laquelle R représente

- soit un radical alkyloxy éventuellement substitué par un radical alkyloxy ou par un radical dialkylamino;
- soit un radical aryloxy ou aralkyloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène;
- soit un radical alkylthio ou arylthio éventuellement substitué par un atome d'halogène;
- soit un radical dialkylamino;
- soit un atome d'halogène

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

A titre de médicaments, la demanderesse préfère les produits de formule (I')



dans laquelle n a la signification précédente et R' représente

- soit un radical alkyloxy ou alkyloxyalkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- soit un radical phényloxy ou benzyloxy éventuellement substitué par un atome de chlore,
- soit un radical dialkylamino;

R'a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkanoyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, produits de formule (I') correspondant aux produits de formule (I) dans laquelle A représente un radical alkylène saturé  $-(CH_2)_n-$ , R a les valeurs de R' et Ra a les valeurs de R'a.

Parmi ces produits les produits dans lesquels R' représente :

- soit un radical  $-CH_3-(CH_2)_{n1}-O-$  dans lequel  $n1$  représente un entier de 0 à 3
- soit un radical  $CH_3-(CH_2)_{n1}-O-(CH_2)_{n2}-O-$  dans lequel  $n1$  a la signification précédente et  $n2$  représente un entier de 1 à 3, et ceux dans lesquels

R' représente un radical  $\begin{array}{c} R'_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R'_2 \end{array}$  dans lequel  $R'_1$  et

$R'_2$  représentent un radical alkyl ayant de 1 à 3 atomes de

de carbone, sont plus spécialement préférés à titre de médicaments.

Parmi les produits décrits en exemple, les produits suivants constituent des médicaments préférés,

5 le 9-/0/(2-méthoxyéthoxy) méthyl/oxime/ de l'érythromycine ainsi que les sels d'addition de ce produit avec les acides minéraux ou organiques et

le 9-/0-/2-(diméthylamino/éthyl/oxime/ de l'érythromycine ainsi que les sels d'addition de ce produit avec les acides  
10 minéraux ou organiques, pharmaceutiquement acceptables.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie  
15 buccale, rectale, parentérale, ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

La voie préférée est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées  
20 en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incor-  
25 porés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants  
30 ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau  
35 stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 0,250 g et 4 g par jour par voie orale, chez l'homme,  
40 avec le produit décrit à l'exemple 1 ou 5.

Les produits objet de la présente demande présentent, in vitro, des propriétés voisines de celles de l'érythromycine.

In vivo les produits de la présente demande présentent deux avantages très intéressants :

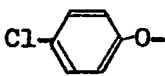
- d'une part, la protection de l'animal infecté expérimentalement est réalisée à des doses inférieures à celles de l'érythromycine ou du propionate d'érythromycine.
- d'autre part les résultats de la pharmacocinétique mettent en évidence une nette supériorité par rapport à l'érythromycine.


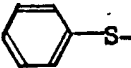
Les produits de formule (III) peuvent par exemple être préparés selon le procédé général décrit dans Angew. chem. 68, 1956 No. 8 p.303.

L'oxime d'érythromycine de formule (IV) est décrite dans le brevet britannique 1 100 504.

Les produits de formule (V) sont connus ou peuvent être préparés selon des techniques connues.

En plus des exemples suivants qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, on peut également mentionner, comme produits préférentiels ceux dont les substituants R et A ont les valeurs suivantes :

A	R	Ra
-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	H
-CH <sub>2</sub> -	$  \begin{array}{c}  \text{H}_3\text{C} \\  \diagdown \\  \text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}- \\  \diagup \\  \text{H}_3\text{C}  \end{array}  $	H
-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H
-CH <sub>2</sub> -		H

A	R	Ra
-CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	H
-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -S-	H
-CH <sub>2</sub> -		H
-CH <sub>2</sub> -		H
-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	H
-CH <sub>2</sub> -	iPr-O-	H
-CH <sub>2</sub> -	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	H
-CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$	H
-CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{S} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array}$	H
-CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NHCH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array}$	H
$\begin{array}{c} -\text{CH} - \text{CH}_2- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{N}- \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	H
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -O-	H



A	R	Ra
$-(CH_2)_2^-$	Br	H
$-(CH_2)_2^-$	Et N- Et	H
$-(CH_2)_3^-$	Et N- H	H
$-(CH_2)_3^-$	iPr N- iPr	H
$-(CH_2)_3^-$	Et N- Et	H
$-(CH_2)_3^-$	CH <sub>3</sub> N- CH <sub>3</sub>	H
$-(CH_2)_2^-$	-NH CH <sub>3</sub>	H
$-(CH_2)_3^-$	iPr N- H	H
$-(CH_2)_2^-$	iPr N- H	H
$-(CH_2)_2^-$	nPr N- H	H

A	R	Ra
$-(CH_2)_3-$	$H_2N-$	H
$-(CH_2)_2-$	$  \begin{array}{c}  iPr \\  \diagdown \\  N- \\  \diagup \\  iPr  \end{array}  $	H
$-(CH_2)_2-$	$H_2N-$	H

En plus des produits dérivés de l'érythromycine A qui sont l'objet de la présente demande, il est évident que les dérivés correspondants des érythromycines B et C peuvent être préparés. Dans les produits dérivés de l'érythromycine B, le groupement hydroxyle en position 12 est remplacé par un hydrogène, dans ceux dérivés de l'érythromycine C le groupement méthoxy en position 3" est remplacé par un hydroxyle.

Etude pharmacologique des produits de l'invention

10 A) Activité in vitro :

Méthode des dilutions en milieu liquide :

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne.

Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C. M. I.) exprimées en  $\mu g/cm^3$ .

Les résultats suivants ont été obtenus :

## C. M. I. à 24 heures

SOUCHES	PRODUITS	Exc 1 et 6	Ex 2	Ex 3	Ex 4	Ex 5	Ex 7
Staphylococcus aureus ATCC 6538 Pen-Sensibles		0,5	0,1	0,5	2	1	0,2
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant		2	1	1	3	1	1
Staphylococcus aureus exp. n° 54 146		1	0,5	0,5	2	1	0,5
Streptococcus pyogenes A 561		0,05	≤ 0,02	0,1	0,05	≤ 0,02	0,05
Streptococcus faecalis 5 432		0,2	0,1	0,2	0,5	0,05	0,1
Streptococcus faecalis 99 F 74		0,2	0,1	0,2	0,2	0,05	0,1
Bacillus subtilis ATCC 6 633		0,2	0,2	0,2	0,5	0,5	0,1

B) Activité in vivo

a) Infection expérimentale à *Staphylococcus aureus*  
exp. n° 54 146.

On a étudié l'action des produits des exemples 1 et 3 à 5 et de l'érythromycine sur une infection expérimentale à *Staphylococcus aureus* de la souris.

On a infesté des lots de dix souris mâles d'un poids moyen de 21 g par injection intrapéritonéale de 0,5 cm<sup>3</sup> d'une culture de 22 heures en bouillon à pH 7 de la souche de *Staphylococcus aureus* N° 54 146, diluée au 1/6 par de l'eau physiologique.

On a administré per os une heure, cinq heures et 24 heures après l'infection une quantité déterminée de produit.

On a noté la mortalité au 8 ème jour.  
Les résultats ont été les suivants :

DOSES PRODUITS	SOURIS SURVIVANTES - AU 8 ème JOUR					
	0,25mg	0,5mg	0,75mg	1 mg	1,5 mg	2 mg
Produit ex 1	7	<u>10</u>				
Produit ex 3		7	9	9		
Produit ex 4	0	4	9	<u>10</u>		
Produit ex 5	2	8	<u>10</u>			
Erythromycine			5	9	9	<u>10</u>

b) Infection expérimentale à *Streptococcus pyogènes* A 561.

On a étudié l'action des produits des exemples 1 et 5 et du propionate d'érythromycine sur une infection expérimentale à *Streptococcus pyogènes* A 561 de la souris.

On a infesté des lots de 10 souris mâles d'un poids moyen de 21 g par une injection intrapéritonéale de 0,5 cm<sup>3</sup> d'une culture de 22 heures, en bouillon Todd Hewitt (pH = 7,8) de la souche de *Streptococcus pyogènes* A 561 diluée au

1/1000 ème par de l'eau physiologique.

On a administré per os une heure, cinq heures, vingt-quatre heures après l'infection une quantité déterminée de produit.

5 On a noté les mortalités au 5 ème jour.

Les résultats ont été les suivants :

DOSES PRODUITS	Souris survivantes au 5 ème jour.		
	0,1 mg	0,5 mg	1 mg
Produit de l'exemple 1		2	10
.....			
Produit de l'exemple 5	10		

EXEMPLE 1 : 9-/0-(2-méthoxyéthoxy) méthyloxime/ de l'érythromycine.

On dissout 1,87 g d'oxime de l'érythromycine dans 25 cm<sup>3</sup> d'acétone, ajoute 0,94 g de bicarbonate de sodium et 0,3 cm<sup>3</sup> de chlorure de /(méthoxy)éthoxy/méthyle, puis porte au reflux sous atmosphère inerte pendant 16 heures en ajoutant une fois 0,3 cm<sup>3</sup> de chlorure de /(méthoxy)éthoxy/méthyle. On essore l'insoluble, concentre le filtrat au 1/3 de son volume, ajoute une solution de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther éthylique, sèche et concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur silice. On élue par un mélange benzène-triéthylamine (15-1) et obtient 1,29 g de produit attendu.

$\alpha_D = -77,5^\circ \pm 2^\circ$  (concentration : 0,45% chloroforme)  
15  $R_f = 0,2$  (benzène-triéthylamine 9-1 support = silice)

Analyse : C<sub>41</sub> H<sub>76</sub> N<sub>2</sub> O<sub>15</sub> = 837

Calculé : C% 58,8 H% 9,16 N% 3,35

Trouvé : 59 9,20 3,30

20 EXEMPLE 2 : 9-/0-/2-(4-chloro-phénoxy) éthyl/ oxime/ de l'érythromycine.

On dissout 11,4 g de (para-chloro phénoxy) 2-éthoxyamine dans 230 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, ajoute 18,5 cm<sup>3</sup> de méthanol chlorhydrique, 3,25 N et agite pendant 30 minutes à température ambiante. On ajoute 21 g d'érythromycine, 11 g de carbonate de baryum et 35 cm<sup>3</sup> de méthanol et agite pendant 18 heures à température ambiante. On filtre l'insoluble, verse le filtrat dans 750 cm<sup>3</sup> d'eau contenant 75 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentrée, extrait au chloroforme, lave avec une solution d'ammoniaque diluée à 10%, sèche, concentre et obtient 35 g de résine.

Par chromatographie sur silice en éluant par un mélange chloroforme-triéthylamine (9/1) on obtient 1,925 g de produit attendu et 2,03 g de produit impur que l'on purifie par chromatographie sur silice à l'aide du mélange benzène-triéthylamine (15-1). On obtient alors 1,42 g de produit attendu.

$\alpha_D = 79,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 1% éthanol)

EXEMPLE 3 : 9-/0-(2-éthoxyéthyl)oxime/ de l'érythromycine.

On dissout 3,7 g d'érythromycine dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol sec, ajoute 1,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis 2,8 g

de chlorhydrate de O-(2-éthoxy éthyl) hydroxylamine. On agite le mélange pendant 96 heures à température ambiante sous atmosphère inerte, puis le verse dans l'ammoniaque diluée (12 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentrée à 28% dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau) et refroidit dans l'eau glacée. Le précipité obtenu est lavé à l'eau, repris au chlorure de méthylène. On lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, concentre à sec, et obtient 3,83 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice, élue par un mélange benzène-triéthylamine (15-1) pour isoler 1,9 g de produit attendu.

$\alpha_D = -73^\circ \pm 3^\circ$  (C = 0,6% CHCl<sub>3</sub>)

EXEMPLE 4 : 9-/0-/2-éthoxy éthoxyméthyl/oxime/ de l'érythromycine.

On dissout 1,89 g d'oxime de l'érythromycine dans 25 cm<sup>3</sup> d'acétone, ajoute 1 g de bicarbonate de sodium et obtient 0,36 cm<sup>3</sup> de 1-(chlorométhoxy) 2-éthoxy éthane puis agite pendant 24 heures à température ambiante et au reflux pendant 75 heures en ajoutant une fois 0,2 cm<sup>3</sup> puis une deuxième fois 0,15 cm<sup>3</sup> de 1-(chlorométhoxy) 2-éthoxy éthane. On filtre l'insoluble, verse le filtrat dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait à l'éther éthylique, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 2,5 g de produit brut. On chromatographie ce dernier sur silice en éluant avec un mélange benzène-triéthylamine (9-1) et recueille 1,72 g de produit attendu.

$\alpha_D = -79^\circ \pm 2^\circ$  (C = 0,7% éthanol)

EXEMPLE 5 : 9-/0-/2-(diméthylamino) éthyl/ oxime/ de l'érythromycine.

On dissout 5,6 g d'oxime d'érythromycine dans 80 cm<sup>3</sup> d'acétone, ajoute 6,3 g de bicarbonate de sodium et 1,65 g de chlorhydrate de diméthylamino chloroéthane et porte au reflux pendant 4 jours et demi, en ajoutant en 4 fois 3,3 g de chlorhydrate de diméthylamino chloroéthane. On filtre l'insoluble, concentre le filtrat qui cristallise pour donner 4,5 g de produit. On verse les eaux-mères dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait à l'éther éthylique. On lave la phase étherée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec. Le résidu et le produit cristallisé obtenu ci-dessus sont chromatographiés sur silice. On élue

avec un mélange chloroforme-triéthylamine(100 - 15)et obtient 4,38 g de produit attendu.

$\alpha/\text{D} = - 99,5^\circ \pm 2^\circ$  (1% éthanol).

EXEMPLE 6 : 9-/0-(2-méthoxyéthoxy) méthyl oxime/ de l'érythromycine.

On dissout 99,6 g d'oxime de l'érythromycine dans 1000 cm<sup>3</sup> d'acétone sèche. Après addition de 56 g de bicarbonate de sodium sec et de 15,2 cm<sup>3</sup> de chlorure de /(méthoxy)éthoxy/ méthyle, on porte au reflux 15 heures en agitant et en plaçant sous atmosphère d'azote. On ajoute ensuite 7,6cm<sup>3</sup> de chlorure de /(méthoxy)éthoxy/ méthyle et porte de nouveau 8 heures au reflux. Enfin une troisième addition de 5 cm<sup>3</sup> du même produit a été suivie de 15 heures de reflux.

Le mélange est alors refroidi, l'insoluble est filtré et rincé à l'acétone.

On évapore le filtrat acétonique et obtient une résine que l'on triture dans 500 cm<sup>3</sup> d'une solution concentrée de bicarbonate de sodium.

Le produit amorphe obtenu est filtré, rincé à l'eau et séché à l'étuve. On répète trois fois cette préparation. On obtient au total 335,6 g de produit brut soit un rendement quantitatif.

Les 335,6 g de produit sont dissous dans 1,5 litre d'acétone pure. On ajoute 15 g de charbon actif et 15 g de Kieselguhr.

On agite quelques minutes puis filtre, rince et lave par environ 300 cm<sup>3</sup> d'acétone. On répète le même traitement avec 3 g de charbon actif et 15 g de Kieselguhr.

Après filtration on obtient une solution limpide. On lave, rince par 300 cm<sup>3</sup> d'acétone. Le filtrat est concentré à 1,5 litre environ sous vide.

On ajoute à chaud 800 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis amorce la cristallisation. On laisse la cristallisation se développer à 20-25°C jusqu'à prise en masse avant de refroidir à 0 + 5°C.

Les cristaux sont filtrés puis lavés par de l'acétone à 40% d'eau glacée.

On obtient un premier jet de 134,5 g et un deuxième jet de 75,9 g, enfin un troisième jet de 15,3 g soit un total de 225,7 g.



On recristallise 215 g de produit ci-dessus en les dissolvant dans 645 cm<sup>3</sup> d'acétone.

On rajoute 5 g de Kieselguhr.

On agite quelques minutes puis filtre. On obtient 5 une solution limpide et peu colorée. On ajoute peu à peu 525 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On amorce la cristallisation au moyen de germes et par grattage. On laisse la cristallisation se développer à 20-25°C. Après deux heures il y a prise en masse. On refroidit à 0-5°C et y laisse une nuit.

10 On filtre les cristaux sur verre fritté. On rince et lave par 100 cm<sup>3</sup> d'acétone à 40% d'eau. On sèche à 40°C sous vide.

On obtient 170 g de produit.

Un deuxième jet de 16 g puis un troisième jet de 15 9,5 g cristallisent dans les liqueurs mères.

On obtient en tout 195,5 g de produit pur.

EXEMPLE 7 : 9-/0-(phénylméthoxy) méthyloxime/de l'érythromycine.

On dissout 1,9 g d'oxime de l'érythromycine dans 20 25 cm<sup>3</sup> d'acétone, ajoute 1,2 g de bicarbonate de sodium et 0,53 cm<sup>3</sup> de chlorométhyl benzyléther. On agite d'abord 1 h à température ambiante sous azote. On porte la suspension au reflux dans l'acétone à 60°C pendant 25 heures. On ajoute 0,25 cm<sup>3</sup> de chlorométhyl benzyléther, au bout de 25 41 heures 30 on rajoute la même quantité et on arrête la réaction au bout de 45 heures.

On filtre l'insoluble et le rince à l'acétone. On verse dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau et obtient une solution laiteuse. On extrait trois fois par 200 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. On lave 30 les phases éthérées avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche, évapore à sec sous pression réduite et obtient 3,4 g de résine que l'on purifie comme suit :

On chromatographie sur silice avec un éluant constitué de benzène-triéthylamine (9-1). On isole 1,2 g de produit purifié. Ce produit est dissout dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétone 35 puis on concentre jusqu'à un volume de 2 cm<sup>3</sup>. On reprend à froid par 60 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole (Eb = 64 - 75°C). Le produit cristallise et on le filtre et le rince à l'éther de pétrole. On obtient 0,715 g de produit.

40 On redissout ce produit dans environ 100 cm<sup>3</sup>

d'acétone et agite à environ 50°C avec du charbon actif pendant 10 minutes. On filtre à chaud.

On concentre la solution acétonique jusqu'à 2 cm<sup>3</sup> puis reprend par 100 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole (Eb = 64 - 75°C).

5 Le produit cristallise de nouveau. On filtre les cristaux, rince à l'éther de pétrole et sèche sous vide à 60°C.

On obtient 0,585 g de produit pur.

$\alpha_D = -74,5^\circ \pm 3^\circ$  (0,25% éthanol).

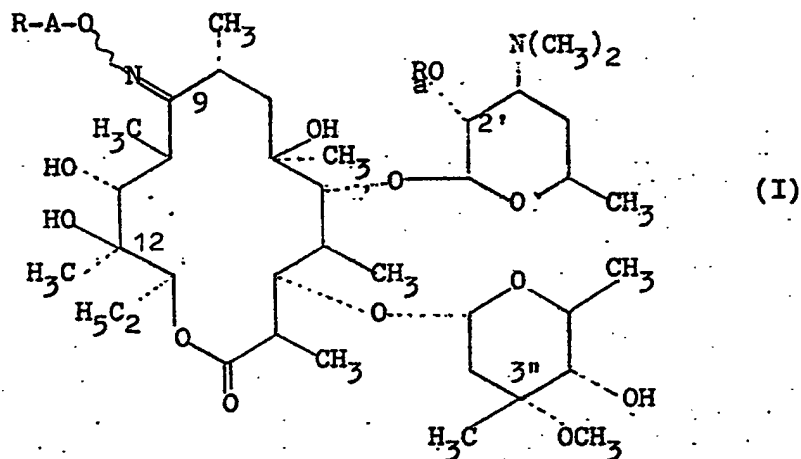
Analyse : C<sub>45</sub> H<sub>76</sub> N<sub>2</sub> O<sub>14</sub> = 869,1

10 Calculé : C% 62,19 H% 8,81 N% 3,22

Trouvé : 62,1 8,8 3,1

# REVENDICATIONS

1) - Les dérivés de l'erythromycine de formule :



dans laquelle A représente un radical alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et R représente

- 5 - soit un radical alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué,
- soit un radical alkylthio, alkénylthio, alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué,
- soit un radical aryloxy, aralkyloxy, éventuellement substitué,
- 10 - soit un radical arylthio, aralkylthio éventuellement substitué,
- soit un radical  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \text{N} \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$  dans lequel  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  identiques

ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué, ou  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé ou insaturé,

- soit R représente un groupement ammonium quaternaire éventuellement substitué,
- 20 - soit R représente un atome d'halogène,

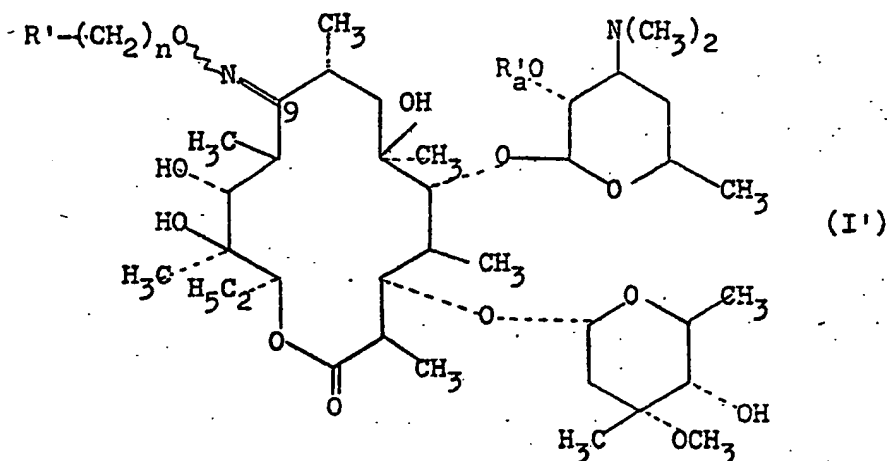
- soit R représente un groupement 1,2-époxyéthyle éventuellement substitué ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un nucléophile,
- soit R représente un groupement  $-O-\underset{\text{O}}{\underset{||}{C}}-B$  dans lequel B re-

- 5 présente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy, ou aralkyloxy éventuellement substitué,
- soit R représente un radical carboxyle libre ~~ester~~ ou salifié, un radical nitrile ou un radical carbamoyle,
- 10 Ra représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle; le trait ondulé signifie que les produits peuvent se trouver sous la forme syn ou anti ou sous la forme d'un mélange syn et anti;
- 15 ainsi que les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou organiques.
- 2) - Les produits selon la revendication 1 caractérisés en ce que R représente un groupement alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio, alkynylthio, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants :
- 20 - alkyloxy ou alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone
- halogène

- le groupement  $-N \begin{array}{l} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{array}$  dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  ont la

- 25 signification indiquée à la revendication 1.
- 3) - Produits selon la revendication 1 dans laquelle R présente :
- soit un radical alkyloxy éventuellement substitué par un radical alkyloxy ou par un radical dialkylamino;
- 30 soit un radical aryloxy ou aralkyloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène;
- soit un radical alkylthio ou arylthio éventuellement substitué par un atome d'halogène;
  - soit un radical dialkylamino;
- 35 soit un atome d'halogène.

4) - Produits selon la revendication 1 de formule (I')

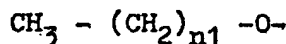


dans laquelle n représente un entier de 1 à 6 et R' représente

- 5 - soit un radical alkyloxy ou alkyloxyalkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- soit un radical phényloxy ou benzyloxy éventuellement substitué par un atome de chlore,
- soit un radical dialkylamino,
- 10 R'a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkanoyl ayant de 2 à 6 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques; produits de formule (I') correspondant aux produits de formule (I) dans laquelle A représente un radical alkylène saturé  $-(CH_2)_n-$ ,
- 15 R a les valeurs de R' et Ra a les valeurs de R'a.

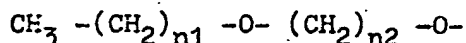
5) - Produits selon la revendication 4 caractérisés en ce que R' représente :

- soit un radical



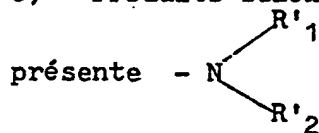
- 20 dans lequel  $n1$  représente un entier de 0 à 3.

- soit un radical



dans lequel  $n1$  a la signification précédente et  $n2$  représente un entier de 1 à 3.

- 25 6) - Produits selon la revendication 4 dans laquelle R' re-



dans lequel  $R'_1$  et  $R'_2$  représentent

2473525

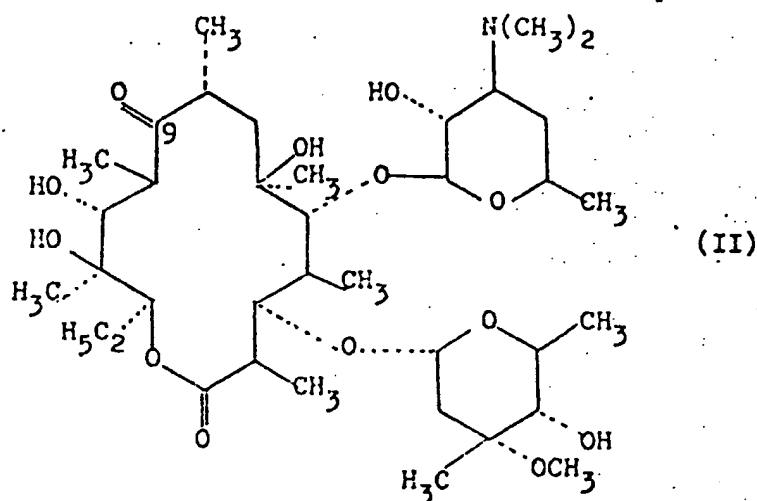
un radical alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

7) - Le 9-O/(2-méthoxyéthoxy) méthyl/oxime/ de l'érythromycine, ainsi que les sels d'addition de ce produit avec les acides minéraux ou organiques.

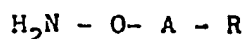
5 8) - Le 9-O-/2-(diméthylamino) éthyl/oxime/ de l'érythromycine, ainsi que les sels d'addition de ce produit avec les acides minéraux ou organiques.

9) - Procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on

10 traite, éventuellement en présence d'une base, l'érythromycine de formule (II)



par un produit de formule

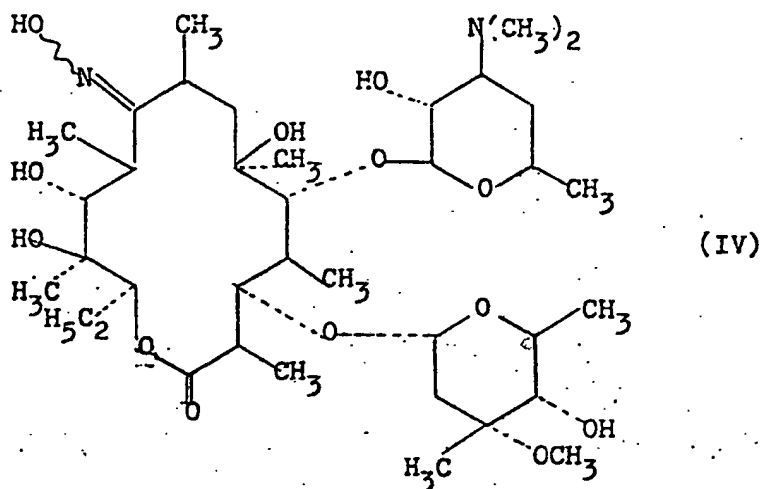


(III)

15 ou par un sel d'acide fort de ce produit pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Ra représente un atome d'hydrogène, produit que l'on estérifie éventuellement pour obtenir un produit de formule I dans laquelle Ra représente un radical acyle, et produit de formule I que l'on salifie

20 si désiré.

10) - Procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite éventuellement en présence d'une base la 9-oxime d'érythromycine de formule (IV).



par un produit de formule

Hal - A - R

(V)

pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Ra re-

- 5 présente un atome d'hydrogène, produit que l'on estérifie éventuellement pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Ra représente un radical acyle, et produit de formule (I) que l'on salifie si désiré.

11) - Procédé de préparation selon la revendication 9, caracté-

- 10 risé en ce que l'on traite un produit de formule (II) par un chlorhydrate ou bromhydrate d'un produit de formule (III) et en ce que l'on opère en présence d'une base organique aminée ou d'un carbonate de métal alcalino-terreux.

12) - Procédé de préparation selon la revendication 10,

- 15 caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (IV) par un produit de formule (V) en présence d'une base choisie dans le groupe formé par le carbonate ou le carbonate acide de sodium ou de potassium ou le carbonate de calcium ou de baryum.

- 20 13) - A titre de médicaments les produits tels que définis à la revendication 1, pharmaceutiquement acceptables.

14) - A titre de médicaments les produits tels que définis à la revendication 2, pharmaceutiquement acceptables.

- 15) - A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 3, pharmaceutiquement acceptables.

16) - A titre de médicaments, les produits tels que définis à l'une quelconque des revendications 4, 5 ou 6, pharmaceu-

tiquement acceptables.

17) - A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 7, pharmaceutiquement acceptables.

18) - A titre de médicaments, les produits tels que définis<sup>5</sup> à la revendication 8, pharmaceutiquement acceptables.

19) - Les compositions pharmaceutiques contenant, comme principe actif, l'un au moins des médicaments selon l'une quelconque des revendications 13 à 18.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**